

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-189546

(43)Date of publication of application : 13.07.1999

(51)Int.Cl.

A61K 47/14
A61K 9/06
A61K 9/107
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 47/20

(21)Application number : 09-357147

(71)Applicant : SAITAMA DAIICHI SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 25.12.1997

(72)Inventor : IGARASHI KYOKO
KAWAMURA NAOHISA

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION PROMOTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject promoter for promoting the absorption of a pharmacodynamic component, etc., from the skin, improving pharmacodynamic effects, reducing the amount of pharmacodynamic effects formulated, by including a polyhydric fatty acid ester and an alkyl sulfuric acid ester as active ingredients.

SOLUTION: This promoter comprises (A) a polyhydric fatty acid ester (e.g. caprylic acid glycerol or the like) and (B) an alkyl sulfuric ester (e.g. sodium lauryl sulfate or the like) in the formulating ratio of 1/30 to 30/1 by weight. Preferably the objective promoter is formulated with a medicine (antipyretic analgesic such as sodium diclofenac or the like or anti angina pectoris drug such as nitroglycerin or the like) to promote absorption in a weight ratio of 1:0.01-100.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189546

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/14

E

9/06

9/06

F

9/107

9/107

R

9/70

3 6 3

9/70

3 6 3

3 6 5

3 6 5

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-357147

(22) 出願日

平成9年(1997)12月25日

(71) 出願人 000174622

埼玉第一製薬株式会社

埼玉県春日部市南栄町8番地1

(72) 発明者 五十嵐 京子

埼玉県春日部市南栄町8-1 埼玉第一製
薬株式会社内

(72) 発明者 川村 尚久

埼玉県春日部市南栄町8-1 埼玉第一製
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収促進剤

(57) 【要約】

【解決手段】 多価アルコール脂肪酸エステル類および
アルキル硫酸エステル類を有効成分とする経皮吸収促進
剤。

【効果】 種々の薬物の皮膚からの吸収を促進させるこ
とができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多価アルコール脂肪酸エステル類およびアルキル硫酸エステル類を有効成分とする経皮吸収促進剤。

【請求項2】 多価アルコール脂肪酸エステル類が、多価アルコールモノ脂肪酸エステルであり、アルキル硫酸エステル類が炭素数6～24のアルキル硫酸エステル塩である請求項1記載の経皮吸収促進剤。

【請求項3】 多価アルコール脂肪酸エステル類が、モノカプリル酸グリセリンであり、アルキル硫酸エステル類が、ラウリル硫酸ナトリウムである請求項1記載の経皮吸収促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は薬効成分等の皮膚からの吸収を促進させ、薬効を向上させ、また配合する薬効成分の量を低減することのできる経皮吸収促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、軟膏剤、クリーム剤、パップ剤等の皮膚外用剤においては、経皮吸収により種々の薬効を発揮する成分が配合されている。ところが、皮膚は、本来体外からの異物の侵入を防ぐための機能を有するものであるため、通常の外用剤基剤中に薬効成分を配合しただけでは、十分な経皮吸収が得られず、十分な薬効が得られない場合が多い。

【0003】そこで、薬効成分の経皮吸収を向上させるべく、近年、イソプロピルミリスレート、デシルメチルスルホキシド等の経皮吸収促進剤が用いられている。しかし、これらの経皮吸収促進剤の効果は十分満足できるものではなく、さらに優れた経皮吸収促進剤の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、薬効成分の経皮吸収促進効果のさらに優れた経皮吸収促進剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者は上記課題を解決すべく種々の成分についての経皮吸収促進作用を検討してきたところ、多価アルコール脂肪酸エステル類とアルキル硫酸エステル類とを組み合わせ用いれば、優れた経皮吸収促進効果が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は多価アルコール脂肪酸エステル類およびアルキル硫酸エステル類を有効成分とする経皮吸収促進剤を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の経皮吸収促進剤に用いられる多価アルコール脂肪酸エステルとしては、多価アルコールの炭素数6～24の脂肪酸エステル類が好まし

く、多価アルコールの炭素数6～16の脂肪酸エステルがより好ましい。ここで、多価アルコールとしては、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ポリグリセリン、ソルビタン等が挙げられる。また、これらの多価アルコールとエステルを形成する脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸等が挙げられる。

【0008】これらの多価アルコール脂肪酸エステル類のうち、多価アルコールモノ脂肪酸エステル類が好ましく、グリセリンモノ脂肪酸エステルがより好ましく、グリセリンモノC₆～C₁₄脂肪酸エステルがさらに好ましい。グリセリンモノ脂肪酸エステルの具体例としては、モノカプロン酸グリセリン、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンが挙げられるが、このうちモノカプリル酸グリセリンが特に好ましい。

【0009】また、アルキル硫酸エステル類としては、炭素数6～24のアルキル硫酸エステル塩が好ましく、デシル硫酸塩、ラウリル硫酸塩、テトラデシル硫酸塩等が挙げられるが、このうちラウリル硫酸アルカリ金属塩がより好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。

【0010】また、多価アルコール脂肪酸エステル類とアルキル硫酸エステル類との組み合わせとしては、モノカプリル酸グリセリンとラウリル硫酸ナトリウムの組み合わせが特に好ましい。

【0011】多価アルコール脂肪酸エステル類とアルキル硫酸エステル類との配合比は、特に制限されないが、重量比で1/30～30/1が好ましく、1/10～10/1が特に好ましい。

【0012】また、本発明経皮吸収促進剤は、吸収促進させようとする薬物に対し、重量比で0.01～100倍、さらに0.1～10倍、特に0.2～5倍配合するのが好ましい。

【0013】本発明に用いられる薬物としては、例えば、次のものが挙げられるがこれらに限定されるものではなく、またこれらの2種以上を配合し合剤として用いることもできる。

【0014】ジクロフェナックナトリウム、インドメタシン、ケトプロフェン、イブプロフェン、エテンザミド、アスピリン、塩酸ブプレノルフィン、酒石酸ブトルファノール、臭化水素酸エプタゾシン、アセトアミノフェン等の解熱消炎鎮痛剤。

【0015】トリアゾラム、ミダゾラム、プロチゾラム、エスタゾラム、ハロキサゾラム、フェノバルビタール等の催眠・鎮静剤。

【0016】ブロムワレリル尿素、アモバルビタール、ニトラゼパム、フルラゼパム、ヒドロキシジン、エチゾラム、クロチアゼパム、フルタゾラム、ロラゼパム、アルプラゾラム、プロマゼパム、オキサゼパム、フルジア

ゼパム、メキサゾラム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、メタゼパム、オキサゾラム、フルトプラゼパム、ロフラゼパムエチル、プラゼパムなどの抗不安薬。

【0017】塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸マプロチリン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、マレイン酸トリミプラミン、マレイン酸レボメプロマジン等の抗精神病薬、塩酸クロミプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸トラゾドン、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチプチリン、塩酸サフラジン等の抗うつ薬。

【0018】炭酸リチウム等の抗そう薬。

【0019】ジメンヒドリナート、塩酸メクリジン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン(d体、dl体)、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メキタジン、塩酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘプタジン、テオケル酸ジフェニルピラリン、塩酸トリプロリジン等の抗ヒスタミン薬。

【0020】フェニトイン、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メタルビタール、プリミドン、ヒダントールD、E、F、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、エトトイン、トリメタジオン、エトクスシミド、アセチルフェネトライド、スルチアム、クロナゼパム、ゾニサミド、アセタゾラミド、ACTH、ビタミンB₆等の抗てんかん薬。

【0021】塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウム、塩化スキサメトニウム、臭化ベクロニウム、ダントロレンナトリウム、アフロファロン、塩酸エペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、塩酸チザニジン、メシル酸プリジノール、塩酸トルペリゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール等の筋弛緩薬。

【0022】塩酸ベタネコール、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、ネオスチグミン、臭化ピリドスチグミン、塩化アンベノニウム、臭化ジスチグミン、塩化エドホロニウム、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化ブチルスコポラミン、メチル硫酸N-メチルスコポラミン、臭化メチルアニソトロピン、塩酸パパベリン、ヨウ化オキサピウム、臭化バレタメート、塩酸ピペリベート、ロートエキス、臭化ブトロピウム、トレピブドン、エトミドリン、臭化メチピジウム、臭化チキジウム、臭化プリフィニウム、臭化エチルピペタネート、ヨウ化チエモニウム、臭化メチルベナクチジウム、臭化プロバンテリン、塩酸ジシクロベリン、フロプロピオン、臭化グルコピロニウム、マレイン酸エルゴメトリン、トフィソパム等の自律神経作用薬および鎮けい薬。

【0023】シチコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、 γ -オリザノール、ホパンテン酸カルシウム、イデベノン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸ビフェメラ

ン、塩酸インデロキサジン、マレイン酸リスリド、アニラセタム、塩酸チアプリド、酒石酸イフェンプロジル、フマル酸ベンシ克蘭、マレイン酸シネパシド、ビンボセチン、ニセルゴリン、プロペントフィリン、フマル酸プロピンカミン、ペントキシフィリン、塩酸フルナリジン、塩酸モキシシリト、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、オザグレルナトリウム、フマル酸ニゾフェノン等の脳循環・代謝改善薬。

【0024】ジゴキシシン、ジギトキシシン、メチルジゴキシシン、デスラノシド、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、エビネフィリン、ノルエビネフィリン、塩酸イソプレナリン、アムノリン、カルベリチド、アミノフィリン、ジプロフィリン、ベスナリノン、ピモベンダン、クラテグスエキス、トランス・パイオキソカンファー、ユビテカレノン、アミノ酸エチルスルホン酸等の強心薬。

【0025】ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビト、一硝酸イソソルビト、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、塩酸ベラパルミン、塩酸ジルチアゼム、塩酸エタフェノリン、ジピリダモール、トラビジル、塩酸トリメタジジン、ニコランジル、塩酸ジラゼブ等の抗狭心症薬。

【0026】硫酸キニジン、塩酸プロカインアミド、ジゾピラミド、コハク酸ジベンゾリン、塩酸ベプリジル、塩酸ピルメノール、塩酸リドカイン、塩酸メキシレチン、塩酸アブリンジン、酢酸フレカイニド、塩酸ピルジカイニド、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ブレチニウム、塩酸プロプラノール、塩酸ブフェトロール、塩酸ブプラノロール、塩酸ブクモロール、マレイン酸チモロール、ナドロール、ピンドロール、マロン酸ポピンドロール、塩酸オクスプレノール、塩酸アルブレノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、硫酸ペンブトロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトロロール、アテノロール、フマル酸ビスプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸チリソロール、塩酸ベバンドロール等の不整脈用薬。

【0027】塩酸クロニジン、メチルドパ、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、レセルピン、レシナミン、硫酸グアンファンシン、レセルピン、レシナミン、硫酸グアナネチジン、臭化ヘキサメトニウム、カンシル酸トリメタファン、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸テラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸ヒドラジン、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシノプリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダプリル、塩酸テモカプリ

ル等の降圧薬、シクランデレート、イノシトールヘキサニコチネート、シンナリジン、ヘプロニカート、塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸トトララジン、カドララジン、塩酸トラゾリン、塩酸イソクスプリン、硫酸バメタン等の血圧降下薬。

【0028】シクランデレート、イノシトールヘキサニコチネート、シンナリジン、ヘプロニカート、塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸トドララジン、塩酸イソクスプリン、硫酸バメタン等の血管拡張薬。

【0029】クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、シンフィブラート、ベザフィブラート、ニコモール、ニセリトール、ニコチン酸トコフィロール、コレステラミン、プロブコール、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、大豆油不けん化物、精製大豆レシチン、 γ -オリザノール、オキシメトロン、リノール酸エチル、デキストラン酸ナトリウム、エスタラーゼ、メリナミド等の高脂血症治療薬。

【0030】塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、デノパミン、塩酸フェニレフィリン、エピネフィリン、ノルエピネフィリン、塩酸イソプレナリン、ブクラデシンナトリウム、酒石酸水素メタラミノール、塩酸メトキシサミン、塩酸ノルフェネフィリン、塩酸エチレフリン、メシル硫酸アメジニウム、塩酸ミドドリン等の昇圧薬。

【0031】ジモルホラミン、塩酸ジメフリン、塩酸ドキサプラム、メドロキシprogesterone、レバロルファン、塩酸ナロキソン、テオフィリン、ジプロフィリン、塩酸イソプレナリン、硫酸イソプロテロール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メトキシフェナミン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、フマル酸フォルモテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロテカロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、ジゴキシン、ジギドキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、デスラノシド、プロスシラリジン等の呼吸促進薬。

【0032】塩酸イソプレナリン、硫酸イソプロテロール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メトキシフェナミン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、フマル酸フォルモテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロテカロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、サルブタモール、テルブタリン、ツロブテロール、フェノテノール、プロカテロール、クレンブテロール、チオフィリン、アミノフィリン、コリンチオフィリン、ジプロフィリン、クロ

モグリル酸ナトリウム、トラニラスト、ペミノラスト、フマル酸ケトチフェン、アゼラスチン、プロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム等の気管支拡張薬・喘息治療薬。

【0033】リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チペジジン、クエン酸オキセラジン、グアイフェネシン、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エブラジノン、塩酸ホミノベン、クロペラスチン、塩酸クロフェダノール、桜皮エキス、シャゼンソウ、アスゲン、キョウニン水、塩酸L-メチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、N-アセチル-L-システイン、カルボシステイン、塩酸ブロムヘキシリン、塩酸アンブロキソール、セミアルカリプロテナーゼ、セラペプターゼ、プロメライン、プロナーゼ、塩化リゾチーム、清肺湯、アンモニアウイキョウ精、セネガ、チロキサポール等の鎮咳去痰薬。

【0034】シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、塩酸ピレンゼピン、プログルミド、セクレチン、ウロガストン、酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルシド等の消化性潰瘍治療薬。

【0035】硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム、人工カルルス塩、カルメロースナトリウム、ヒマシ油、ビザコジル、ピコスルファートナトリウム、フェノバリン、センナエキス、センノシド等の緩下薬。

【0036】塩酸ロペラミド、次硝酸ビスマス、タンニン酸アルブミン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、タンニン酸ベルベリン、天然ケイ酸アルミニウム、チラクターゼ、 β -ガラクトシターゼ、臭化メペンゾラート、アカメガシワ、サラゾスルファピリジン、ビフィズス菌、カゼイ菌、酪酸菌、ラクトミン、耐性乳酸菌、乾燥酵母、ジメチコン等の止痢・整腸薬。

【0037】ヒメクロモン、アネトールトリチオン、オサルミド等の利胆薬。

【0038】インスリン、トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリブゾール、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン、アカルボース、ボグリボース、エパルレスタット等の糖尿病用薬。

【0039】ソマトロピン、メカセルピン、酢酸テトラコサクチド、下垂体性ゴナドトロピン、血清性ゴナド

ロピン、胎盤性ゴナドトロピン、バソプレシン、酢酸デスモプレシン、オキシトシン等の下垂体ホルモン薬。

【0040】酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドコロチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、ブチル酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトミド、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンの合剤、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸パラメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン等の副腎皮質ホルモン薬。

【0041】エストラジオール、17β-エストラジオール、安息香酸エストラジオール、ジプロピオン酸エストラジオール、エストリオール、安息香酸エストリオール、結合型エストロゲン、ホスフェストロール、プロゲステロン、カブロン酸ゲストノロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、プレグナジオール、酢酸シプロテロン、メチルテストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン等の性ホルモン薬または止血剤。

【0042】アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム、ゲメプロスト、ジノプロストン、ジノプロスト、ジノプロストトロメタミン等のプロスタグランジン薬。

【0043】レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム、乾燥甲状腺、チアマゾール、プロピルチオウラシル等の甲状腺機能異常治療薬。

【0044】パルミチン酸レチノール、アルファカシドール、塩酸チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸、シアノコバラミン、葉酸、パントテン酸カルシウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ビチオン、フィトナジオン、その他複合ビタミン剤等のビタミン薬。

【0045】複合型エストロゲン、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラナーゼ、ナサルプラナーゼ、バトロキソピン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、リマプロスタアルファデクス、アルガトロバン、イコサベント酸エチル、塩酸サルボグレラート、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、硫酸プロタミン、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカルシウム、クエン酸ナトリウム、乾燥濃縮人アンチトロピンIII、エポエチンアルファ、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ、レノグラスチム、フィルグラスチム、ナルトグラスチム等の抗血栓薬。

【0046】ベンジルペニシリンカルシウム、ベンジル

ペニシリンベンザリン、フェネチシリンカリウム、クロキサシリンナトリウム、フルクロキサシリンナトリウム、アンピシリン、アモキシシリン、塩酸タランピシリン、チカルシリンナトリウム、スルベニシリンナトリウム、カリンダシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム、塩酸ビブメシリナム、トシル酸スルタミシリン、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン、フェノキシメチルペニシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリン、ベンザチン、アンピシリン、ジクロキサシリンナトリウム、オキサシリン、クロキサシリン、クラブラン酸カリウム・チカルシリンナトリウム、スルバクタムナトリウム、アンピシリンナトリウム、セファロチンナトリウム、セファレキシン、セファマンドールナトリウム、セフロキシナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフトジジム、セフペラゾンナトリウム、ラタモキシセフナトリウム、フロモキシセナトリウム、アズトレオナム、カルモナムナトリウム、メロペネム、イミネペム、シラスタチンナトリウム、パニペネム、ベタニブロン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸カナマイシン、トブラマイシン、ホスホマイシン、塩酸バンコマイシン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、エリスロマイシン、キタサマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸リンコマイシン、クリンダマイシン等の抗生物質。

【0047】スルファジアジン、スルファジアジン銀等のサルファ剤。

【0048】ピマリシン、アシクロビル、イドクスウリジン等の抗真菌薬。

【0049】アシクロビル、アマンダシン、ビダラビン、ジダノシン、ジドブシン、ガンシクロビル、イノシンプラノベスク等の抗ウイルス薬。

【0050】キニーネ、スルファドキシム、ピリメタミン、メトロニダゾール、チニダゾール等の寄生虫・原虫用薬。

【0051】シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン、ムロモナブーCD3、タクロリムス水和物、塩酸グスベリウム等の免疫抑制剤。

【0052】ウシ等の動物の血液、臍帯、皮膚組織、脳、脊髄、胸腺、胎盤、顎下腺等の抽出物。

【0053】本発明の経皮吸収促進剤を用いた外用剤組成物には、その皮膚への適用等を容易または、しうるため賦形剤を配合することが好ましく、また、本発明の降下を損なわない範囲で、各製剤に応じた基剤、安定剤、保存剤、香料、水、有機溶媒、ゲル化剤および油分等を適宜添加することができる。

【0054】かかる賦形剤は、通常医薬品または化粧品に用いられているような薬学的に許容されるものであればよく、特に限定されるものではないが、低級アルコール、アルコール、水溶性高分子化合物のうちの1種または2種以上を用いることが好適である。

【0055】低級アルコールとしては、例えば、エタノール、メタノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、アセチル化し糖変性アルコール等を挙げることができる。

【0056】水溶性多価アルコールとしては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール等を挙げることができる。

【0057】また、水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、 α ・ β -不飽和カルボン酸共重合体および/またはその誘導体と、 α ・ β -不飽和カルボン酸のアルカリ金属塩とからなる混合単量体を重合して得られるポリカルボン酸系架橋共重合体、ゼラチン、エチレン酢酸ビニルアセテート共重合体樹脂、カラギーナン、ファースセララン、ローカストビーンガム、アーネストガム、グアガム、ジェランガム、サイリウムシートガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を挙げることができる。

【0058】これらの外用剤組成物の形態は特に限定されず、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤などの半固体制剤、パップ剤、プラスター剤などの貼付剤、リニメント剤、乳剤、ローション剤等の液剤、その他、エアゾール剤等の形態とすることができる。

【0059】これらの皮膚外用剤は、上記種々の剤形の製造法に従って製造することができ、皮膚に塗布し必要に応じてマッサージし、また貼付することによって使用することにより、薬物を効果的に皮膚から吸収させることができる。

【0060】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【0061】実施例1

下記の条件に従って実験を行い、モノカプリル酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウムまたは両者を含む各ドナー溶液からのインドメタシンの単位面積当たりの累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) および透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) を算出し、皮膚透過性を比較した。

【0062】皮膚: Wistar 系雄性ラット腹部摘出皮膚 (体重約200g, 8週齢)

装置: 横型セル 容量3mL 有効面積0.9503cm² (37℃)

ドナー側; 各製剤³ (①~④)

レシーバー側; 0.05mol/L リン酸緩衝液 (pH 7.0)

試料溶液の調製: 一定時間毎 (2, 4, 6, 8, 24hr 後) にレシーバー液0.5mLをサンプリングする。各サンプリング液を正確に0.5mLとり、IS溶液0.5mLを正確に加え試料溶液とし、HPLCを用いてインドメ

タシンの皮膚透過量を測定した。(IS溶液p-ヒドロキシ安息香酸ブチルのメタノール溶液; 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
標準溶液の調製: インドメタシン約0.05gを精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に50mLとする。この液1mLを正確にとり、リン酸緩衝液 (pH7.0) で正確に100mLとする。さらに、この液を正確に2mLとり、IS溶液2mLを正確に加え、標準溶液とする。

【0063】HPLC測定条件

検出器: 紫外分光光度計 (測定波長254nm)

10 カラム: L-カラム (4.6mmI.D. \times 150mm)

カラム温度: 35℃付近の一定温度

移動相: メタノール・薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000) 混液 (7:3)

流量: インドメタシンの保持時間が約12分になるように調整する。(0.8mL/min)

注入量: 10 μL

*3: 製剤

①促進剤としてモノカプリル酸グリセリンを5%含む水にインドメタシンを懸濁させた液

20 ②促進剤としてラウリル硫酸ナトリウムを10mmol/L含む水にインドメタシンを懸濁させた液

③促進剤としてモノカプリル酸グリセリンを5%およびラウリル硫酸ナトリウムを10mmol/L含む水にインドメタシンを懸濁させた液

④促進剤を含まない水にインドメタシンを懸濁させた液 (コントロール)

【0064】得られた累積透過量 (24時間) の結果を図1に、透過速度の結果を図2に示す。図1および図2の結果より、インドメタシンの皮膚透過性 (経皮吸収性) は、モノカプリル酸グリセリンまたはラウリル硫酸ナトリウムのいずれか単独でも向上するが、両者を併用したときにその効果はさらに飛躍的に向上することがわかる。

【0065】実施例2

カルボキシビニルポリマー1.5重量%とトリエタノールアミン2.0重量%を精製水49重量%中に溶解し、12時間以上静置して基剤を十分に膨潤させた。別にケトプロフェン3.0重量%と、モノカプリル酸グリセリン3.0重量%とラウリル硫酸ナトリウム3.0重量%をエタノール40.0重量%中に溶解または分散させ、この溶液を膨潤した前記基剤中に徐々に加えて、マグネチックスターラーで約8時間攪拌することにより、均一な外用ゲル製剤を調製した。

【0066】実施例3

モノカプリル酸グリセリンの配合量を5.0重量%、ラウリル硫酸ナトリウムの配合量を5.0重量%とし、精製水の配合量を47.0重量%としたこと以外は実施例2と同様にして外用ゲル製剤を得た。

【0067】実施例4

50 ケトプロフェンをインドメタシンとしたこと以外は実施

例2と同様にして、外用ゲル製剤を得た。

【0068】実施例5

練合保存温度を40℃に設定したミキサーに精製水48重量%、エデト酸ナトリウム0.1重量%、軽質無水ケイ酸2重量%、酸化チタン0.3重量%を順次添加し溶解分散した液に、カルボキシビニルポリマー1重量%、カルボキシメチルセルロースナトリウム1.0重量%を徐々に添加し10分間攪拌溶解した。次に、予めケトプロフェン3.0重量%をグリセリン14重量%とモノカプリル酸グリセリン3.0重量%とラウリル硫酸ナトリウム3.0重量%に溶解または分散した液を添加し、10分間攪拌溶解し、得られた糊液を40℃に加熱したニーダーに移した。次いでこれに予め酒石酸1重量%を精製水2重量%に溶解した液を加え5分間練合し、さらに、予めグリセリン15.5重量%に乾燥水酸化アルミニウムゲル0.1重量%、ポリアクリル酸部分中和物6重量%を分散した液を徐々に添加し、40分間練合し、得られた組成物を支持体に展延してパップ剤を得た。

【0069】実施例6

水3.686gに硫酸サルブタモール0.124gを分散させ、ラウリル硫酸ナトリウム0.5gとモノカプリル酸グリセリン0.5g、ポリビニルピロリドン0.35gを添加し混合する。この液をアクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体エマルジョン15.79gに加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に100μmの厚さに塗膏し、乾燥させて、膏厚55μmのプラスター剤を得た。

【0070】実施例7

プロピレングリコール2重量%、ニッコールBC20TXを0.6重量%、ニッコールSO-10を1.4重量%、エタノール4.5重量%、ラウリル硫酸ナトリウム5.0重量%とモノカプリル酸グリセリン5.0重量%、水75.5重量%を混合して外用液剤の基剤を調製し、この基剤中にD-リモネン2.8重量%、ジメチルステアリルアミン1.2重量%、塩化カルプロニウム2重量%をホモジナイザーで激しく攪拌しながら加えた後、塗布用スポンジ付きプラスチック容器に入れて外用

液剤を得た。

【0071】実施例8

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を5重量%、硬化ナタネ油30重量%を加温、溶解し、冷却後、ミリスチン酸イソプロピル54重量%を徐々に添加して十分に混和し、この混合物にエテンザミド2重量%をラウリル硫酸ナトリウム2.0重量%とモノカプリル酸グリセリン2.0重量%、イソプロパノール4.0重量%に溶解した液を添加して、全質均等になるまで十分に練合し、軟膏剤を得た。

【0072】実施例9

精製水30.1重量%にメチルパラベン0.3重量%を加温溶解し、吉草酸ベタメタゾン2.0重量%とラウリル硫酸ナトリウム2.0重量%とモノカプリル酸グリセリン2.0重量%、プロピレングリコール12.5重量%を加え、次いでジメチルアセトアミド2重量%、ラウリル硫酸ナトリウム1.5重量%を順次添加した液と、別に白色パラフィン25重量%、ステアリルアルコール22.6重量%を加温溶解した液を混合、乳化し、冷却してクリーム剤を得た。

【0073】実施例10

オレイルアルコール4.15重量%、ジメチルステアリルアミン2.85重量%、ジクロフェナックナトリウム5重量%をラウリル硫酸ナトリウム0.5重量%とモノカプリル酸グリセリン0.5重量%、ソルビタン脂肪酸エステル5重量%、グリセリン脂肪酸エステル82重量%と共に混合し、70℃に加温溶解し攪拌した後、熱時、砲弾型の型枠内に分注し、外部から冷却して、坐剤を得た。

【0074】

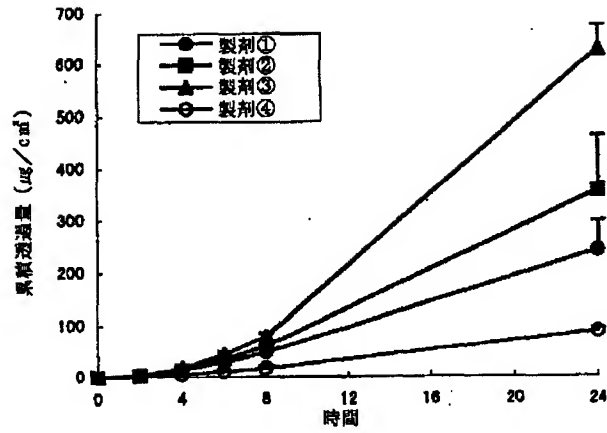
【発明の効果】本発明の経皮吸収促進剤に用いれば、種々の薬効成分の皮膚からの吸収を促進させることができ、配合する薬効成分の量を低減することができる。

【図面の簡単な説明】

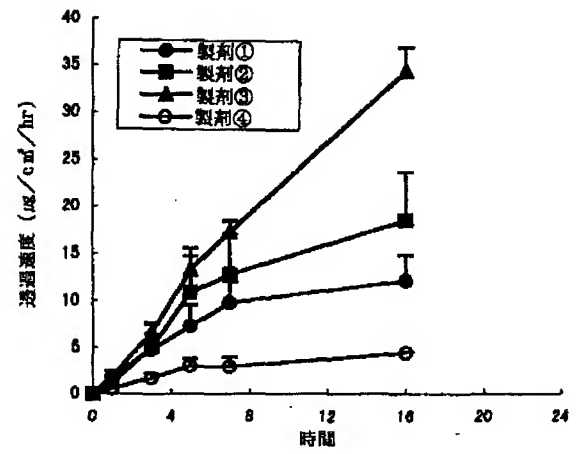
【図1】製剤①～④の累積透過量を示す図である。

【図2】製剤①～④の透過速度を示す図である。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 47/20

識別記号

F I

A 61 K 47/20

E